

PAT-NO: JP401212356A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 01212356 A

TITLE: DILUTED SPECIMEN PREPARATION APPARATUS FOR LIQUID CHROMATOGRAPHY

PUBN-DATE: August 25, 1989

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

MARUYAMA, SHUZO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

SHIMADZU CORP

COUNTRY

N/A

APPL-NO: JP63038343

APPL-DATE: February 19, 1988

INT-CL (IPC): G01N030/06, G01N035/06

US-CL-CURRENT: 73/61.54

ABSTRACT:

PURPOSE: To automatically prepare a specimen having high dilution accuracy and to simply alter a diluent, by a method wherein the diluent and an operating liquid are separated, and a diluent layer and an operating liquid layer are respectively sucked in a suction/emission pipe filled with the operating liquid in this order through an air layer to be held therein.

CONSTITUTION: A downward suction/emission nozzle 3 is provided to the leading end of a liquid transfer suction/emission pipe 4 provided so as to extend from a suction/emission operating liquid storage tank 2 and a syringe type pump 5 is provided on the way of said pipe 4. The pipe 4 from the tank 2 to the nozzle 3 is filled with an operating liquid. This nozzle 3 is moved vertically and horizontally by a control part 16, and a small amount of air, a predetermined amount of a diluent, a small amount of air and a predetermined amount of a specimen are successively sucked and held between a diluent storage tank 13, a specimen container 14 and a diluted specimen preparing container 15 all of which are arranged at predetermined positions and emitted into the

container 15. During this time, the rising speed of the nozzle is controlled to 1cm/sec or less by the control part 16 after the specimen is sucked.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

⑫ 公開特許公報(A)

平1-212356

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)8月25日

G 01 N 30/06
// G 01 N 35/06C-7621-2G
A-6923-2G

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑥ 発明の名称 液体クロマトグラフィー用希釈試料調製装置

⑭ 特 願 昭63-38343

⑮ 出 願 昭63(1988)2月19日

⑯ 発 明 者 丸 山 秀 三 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所三条工場内

⑰ 出 願 人 株式会社島津製作所 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

⑱ 代 理 人 弁理士 野河 信太郎

明 細 書

1. 発明の名称

液体クロマトグラフィー用希釈試料調製装置

2. 特許請求の範囲

1.(a)吸引・吐出作動液の貯留槽、この貯留槽から延設される液移送管、この液移送管の先端に下向きに接続された針状の吸引・吐出ノズル及びこの液移送管の途中に付設されたシリンジ型ポンプで構成され、上記貯留槽から吸引・吐出ノズルまで上記作動液が充填されてなる吸引・吐出管と、

(b)上記吸引・吐出ノズルを上下移動及び水平移動させるノズル駆動部と、

(c)上記吸引・吐出ノズルの水平移動路下方の所定位置に各々配設された希釈液貯留槽並びに隔膜密閉式の試料容器及び希釈試料調製容器と、

(d)上記シリンジ型ポンプ及びノズル駆動部の動作を制御する制御部を備えてなり、

上記制御部が、吐出・吸引ノズルの水平及び上下移動により、少量の空気、希釈液貯留槽中の所

定量の希釈液、少量の空気及び試料容器中の所定量の試料をこの順に吸引・吐出管内に吸引保持させ、次いで保持された希釈液及び試料を希釈試料調製容器内に吐出させ、かつ上記試料吸引後の吸引・吐出ノズルの上昇速度を1cm/秒以下に制限する制御手段で構成されてなる液体クロマトグラフィー用希釈試料調製装置。

3. 発明の詳細な説明

(イ) 産業上の利用分野

この発明は、液体クロマトグラフィー用希釈試料調製装置に関する。さらに詳しくは、液体クロマトグラフィーに希釈試料を導入して分離分析を行うにあたり、精度よく希釈試料を調製できる装置に関する。

(ロ) 従来の技術

液体クロマトグラフィーを用いて各種被検成分の定性や定量を行う方法が従来から広く行われているが、その検出器の測定レンジやカラム容量等の点で、導入する試料を希釈液で所定倍数に希釈する操作がしばしば必要となる。かかる操作は、

従来、主として手作業で行われていたが、多数の試料について連続的に分析する際には到底煩わしさに耐えない。

そこで、最近、一般の臨床生化学分析装置に適用されているとき、試料の自動希釈装置や機構を応用することが考えられている。かかる自動希釈装置としては一般的に、シリンジ型ポンプと吸引・吐出ノズルとを有しかつ希釈液が充填された吸引・吐出管を用いてなり、所定量の試料をノズルを介して吸引した後、所定量の希釈液と共にノズルから空容器内に吐出する装置が知られている。しかし、この装置においては、希釈液を吸引・吐出管の作動液として充填して用いているため、希釈液を変更することが困難であり、試料に対応して種々の希釈液が必要とされる液体クロマトグラフィーの前処理用希釈装置には適さなかった。

そこで従来では、上記吸引・吐出管に専用の作動液（通常、管路の洗浄可能な溶媒）を充填し、試料容器から所定量の試料を吸引して空容器内に吐出し次いで独立して設置され液交換容易な希釈

より試料の一部がノズル内から落下することによって、試料吐出量に変化することによるものが考えられる。

このため、試料吸引時に作動液との間に少量の空気を介在させることも考えられるが、十分な希釈精度の向上を得ることはできなかった。

この発明はかかる状況下なされたものであり、ことに、液体クロマトグラフィー用として適した希釈精度の高い希釈試料を自動的に調製でき、希釈液も簡便に変更できる試料調製装置を提供しようとするものである。

(二) 課題を解決するための手段

かくしてこの発明によれば、(a)吸引・吐出作動液の貯留槽、この貯留槽から延設される液移送管、この液移送管の先端に下向きに接続された針状の吸引・吐出ノズル及びこの液移送管の途中に付設されたシリンジ型ポンプで構成され、上記貯留槽から吸引・吐出ノズルまで上記作動液が充填されてなる吸引・吐出管と、(b)上記吸引・吐出ノズルを上下移動及び水平移動させるノズル駆動

液槽から所定量の希釈液を上記空容器内に吐出することにより希釈試料を調製する装置が液体クロマトグラフィー用の希釈試料調製装置として用いられている。

そして、希釈操作過程での蒸発による試料の濃縮や希釈調製液の濃縮を防止して、希釈精度を向上するために、上記試料容器や空容器は上部が隔膜（セプタム）で密閉されたものが用いられ、これに対応して上記吸引・吐出ノズルとしては先端がこの隔膜を貫通可能な針状のものが適用されていた。

(ハ) 発明が解決しようとする課題

しかしながら、上記従来の希釈試料調製装置においては、液体クロマトグラフィーによる正確な定量を行うに十分な希釈精度を得ることができなかった。この原因は必ずしも明確ではないが、例えば、吸引・吐出管内の作動液と吸引試料とが接触する状態となるため作動液中に試料が拡散したり、またノズルを試料容器から引き抜いて空容器へ移す際に試料容器内の瞬間的な減圧化や衝撃に

部と、(c)上記吸引・吐出ノズルの水平移動路下方の所定位置に各々配設された希釈液貯留槽並びに隔膜密閉式の試料容器及び希釈試料調製容器と、(d)上記シリンジ型ポンプ及びノズル駆動部の動作を制御する制御部を備えてなり、上記制御部が、吐出・吸引ノズルの水平及び上下移動により、少量の空気、希釈液貯留槽中の所定量の希釈液、少量の空気及び試料容器中の所定量の試料をこの順に吸引・吐出管内に吸引保持させ、次いで保持された希釈液及び試料を希釈試料調製容器内に吐出させ、かつ上記試料吸引後の吸引・吐出ノズルの上昇速度を1 cm/秒以下に制限する制御手段で構成されてなる液体クロマトグラフィー用希釈試料調製装置が提供される。

この発明は、希釈液と作動液を切離すと共に、作動液が充填された吸引・吐出管内に、希釈液層と試料液層とを空気層を介してこの順に各々吸引保持させ、この状態でこれら両層を希釈試料調製容器（空容器）内に吐出して希釈試料を調製しよう構成したものである。そして、さらに、試

料容器から引き抜く吸引・吐出ノズルの速度が著しく低減されるよう構成したものである。

この発明において、希釈液と試料とを吸引・吐出管内に吸引する順序は、前者が必ず先とされる。逆にすると高い希釈精度を得ることは困難である。また、希釈液と試料とは各々少量の空気を介して吸引保持される。ここで空気を介さずして吸引保持すると、例えば同一試料容器からの複数のサンプリング時等で高い希釈精度が得られない場合が生じ装置の信頼性の点で適さない。

なお、上記希釈液は用いる試料の溶解性等に応じて適宜選択される。これに対し、吸引・吐出作動液はとくに制限されず、化学的に安定なものであればよく、通常、水やアルコール系溶剤を用いればよい。

一方、吸引・吐出ノズルの上昇速度は1cm/秒以下とされる。これよりも早く制御すると、隔膜を通じてのノズル引き上げにより生じる試料内の急激な減圧化及び衝撃により、吸引した試料の一部がノズル先端より落下して試料量の変動を来す

図において、液体クロマトグラフ用希釈試料調製装置1は、吸引・吐出作動液（例えばメタノール）の貯留槽2から針状の吸引・吐出ノズル3に接続されたポリテトラフルオロエチレン製管からなる吸引・吐出管4を内蔵してなり、この吸引・吐出管4の途中には、電磁弁23とシリンジ型ポンプ5が設けられてなる。ここで吸引・吐出管4内は上記作動液が充填されている。

ここで吸引・吐出ノズル4は、速度可変でかつリバース可能なパルスモータを内蔵しこのモータと直線ギア10との組合わせにより上下移動可能なノズル支持具9に取り付けられている。一方、図中18は、ノズル支持具9をその収容箱24と共に水平X方向に移動するための支持移動具であり、内部にノズル支持具を移動するブリー7とモータ8とからなる移動手段が内蔵されてなる。また、この支持移動具18自体も、水平Y方向に移動可能のように構成されており、この移動を行うブリー11及びモータ12が、装置本体22内に内蔵されてなる。すなわち、これら各モータ

すため適さない。

(ホ) 作用

吸引・吐出管内において先に吸引される希釈液は、後で吸引される試料と管内の吸引・吐出作動液との接触及び混合を確実に防止するよう作用する。そして吐出時においては、この希釈液は試料が吸引保持されていた吸引・吐出管内、ことに吸引・吐出ノズル内を通過して排出されるため、試料が管壁に付着して生じうる容量誤差を防止するよう作用する。また、試料容器から引き抜かれる吸引・吐出ノズルの上昇速度が1cm/秒以下とされているので、この操作で生じうるノズル先端からの試料の部分脱落が確実に防止されることとなる。

そして、これらの作用が相俟って高い希釈精度の希釈操作がなされることとなる。

(ヘ) 実施例

第1図は、この発明の液体クロマトグラフィー用希釈試料調製装置の一実施例を示す斜視図であり、第2図は同じく構成説明図である。

8、9、12の駆動により、ノズル3がX-Yの水平方向あるいは上下方向に移動可能となるように構成されている。

また、シリンジ型ポンプ5には、カム61とパルスモータ62とからなるポンプ駆動手段6が付設されており、このモータ62の制御により、ポンプ5の吸引操作又は押出操作がなされるよう構成されてなる。

一方、ノズル3の水平移動路の下方には、希釈液（例えばメタノール）の貯留槽13と、試料を収容した複数の試料容器14……並びに空容器からなる複数の希釈試料調製容器15……が配設されており、これらは各々上方がゴム製の隔膜25、26、27で覆われて密閉状態とされている。なお、図中、19は試料容器載置台、20は希釈試料調製容器載置台を各々示すものである。

また、図中、16は各モータや電磁弁の駆動を後述のごとく制御する制御部でマイクロプロセッサによるプログラム制御方式によるものであり、17はキーボードである。なお、21は、ノズル

3の洗浄廃液を一時貯留する廃液瓶を示すものである。

上記装置1における制御部16の一連の制御工程及びそれによる希釈工程について以下説明する。

まず、キーボード17における希釈操作開始キイが押されると、制御部16は、ノズル3を希釈液貯留槽13上に水平移動させ、そこでポンプ5を駆動して少量(通常3~5 μ l)の空気を吸引させた後、ノズル3を降下させて隔膜25を貫通させ、ノズル先端が希釈液に挿入された状態でノズル降下を停止する。この状態で続いてポンプ5を駆動して所定量の希釈液をノズル3内に吸引する(第1工程)。ここで吸引時間は、予めキーボード17から入力された量に対応して決定される。

この吸引工程が終了した後、ノズル3を上昇して(上昇速度5 $\text{cm}/\text{秒}$;高速モード)希釈液貯留槽13からノズルを引き抜き、次いで希釈調製を意図する試料を収容した試料容器14上に水平移動させる。ここで移動位置は、予めキーボード17から入力された試料容器ID番号等に対応し

て決定される。

この状態で、ポンプ5を駆動して上記と同様な少量の空気を吸引した後、ノズル3を降下させて隔膜26を貫通させ、ノズル先端が試料内に挿入された状態でノズル降下を停止する。続いてポンプ5を駆動して所定量の試料をノズル3内に吸引する(第2工程)。ここでの吸引時間は、前記と同様に予めキーボード17から入力された量に対応して決定される。

この後、ノズル3を上昇して試料容器14からノズルを引き抜き、次いで所定の希釈試料調製容器15上に水平移動させる。ただし、この際のノズル上昇速度は前述の上昇や降下速度とは異なり、1 $\text{cm}/\text{秒}$ (低速モード)と極めて緩やかな速度に調製される。これにより、吸引された試料は上昇時の容器内減圧化や振動に影響されず所定量確実に採取されることとなる。

以上の工程により、ノズル内に吸引保持された希釈液及び試料の状態を第3図に示した。図中Aは作動液、Bは希釈液、Cは試料を各々示すもの

である。このように試料Cは、希釈液Bの層によって作動液Aとは隔離されているため、試料Cが作動液A中に持ち込まれることはない。そして、空気層を介しての試料液Cの希釈液Bへのわずかな拡散は最終的に混合する対象同士であるので希釈精度に影響しない。なお、希釈液Bの作動液Aへのわずかな拡散は実質的に希釈精度に悪影響を及ぼさない。

次いで制御部16は、ノズル3を降下してその先端を調製容器15内に挿入し、そこで試料C及び希釈液Bをこの容器15内に吐出する(第3工程)。この際、先に試料Cが吐出され、次いで希釈液Bが吐出されるため、希釈液が一種の管壁を洗浄する作用を発現し、ノズル先端内壁に試料が付着残留して希釈精度に悪影響を及ぼすことも防止される。従って、容器15内には意図する高希釈精度の希釈試料が調製されることとなる。

なお、上記一連の希釈工程が終了した後、ノズル3は第1図の廃液瓶21上に移送され、そこで作動液を所定量吐出することにより、管路内の洗

浄が行われ、以降の希釈工程の準備状態とされる。そして、順次調製される希釈試料は、図示しない別のシリンジ型ポンプにより液体クロマトグラフの試料導入ポートに移送され分離分析に供される。

なお、上記装置1を用い、希釈液としてメタノールを、試料としてジフェニールを用いて5倍希釈液の調製を行ったところ、希釈誤差は0.5%以内と著しく改善されていることが確認された。

(ト) 発明の効果

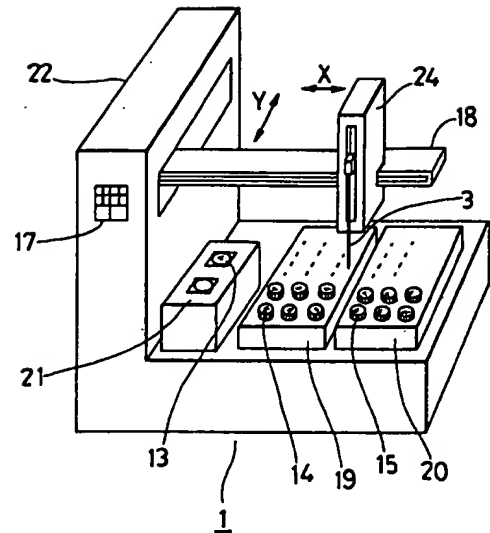
この発明の希釈試料調製装置によれば、液体クロマトグラフィーによる分離定量に適した希釈精度の高い希釈試料を自動的に調製することができる。そして、作動液も希釈液と分離されるため、希釈液を自由に変更でき液体クロマトグラフィ用として極めて適したものである。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、この発明の希釈試料調製装置の一実施例を示す斜視図、第2図は同じく構成説明図、第3図は同じく希釈工程のノズル内の液の状態を示す説明図である。

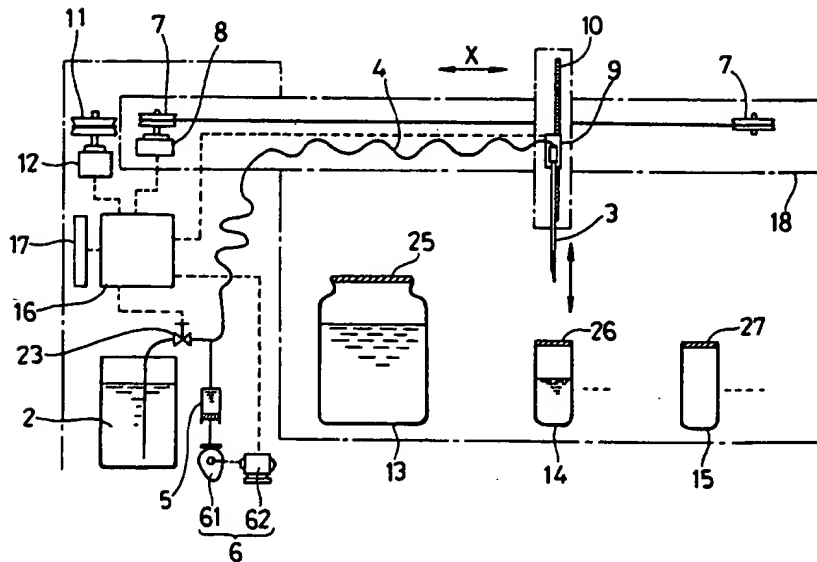
- 1 ……液体クロマトグラフィー用希釈試料調製装置、
 2 ……貯留槽、 3 ……吸引・吐出ノズル、
 4 ……吸引・吐出管、 5 ……シリンジ型ポンプ、
 6 ……ポンプ駆動手段、 61 ……カム、
 62 ……パルスモータ、 7, 11 ……ブリー、
 8, 12 ……モータ、 9 ……ノズル支持具、
 10 ……直線ギア、 13 ……希釈液貯留槽、
 14 ……試料容器、 15 ……希釈試料調製容器、
 16 ……制御部、 17 ……キーボード、
 18 ……支持移動具、 19 ……試料容器載置台、
 20 ……希釈試料調製容器載置台、
 21 ……廃液瓶、 22 ……本体、
 23 ……電磁弁、 24 ……収容箱、
 25, 26, 27 ……隔膜、 A ……作動液、
 B ……希釈液、 C ……試料液。

第1図



代理人 弁理士 野河 信太郎

第2図



第 3 図

